

[11] **Patent/Publication Number: EP202538A1**

[45] **Publication Date: Nov, 26 1986**

[54] **GROWTH PROMOTING AGENTS**

[72] **Inventor(s):**

Hallenbach, Werner, Dr.; , Kleiststrasse 10, D 4018 Langenfeld, DED 4018 LangenfeldDE
Lindel, Hans, Dr.; , Carl Duisberg Strasse 321, D 5090 Leverkusen, DED 5090 LeverkusenDE
Berschauer, Friedrich, Dr.; , Claudiusweg 9, D 5600 Wuppertal 1, DED 5600 Wuppertal 1DE
Scheer, Martin, Dr.; , Herberts Katernberg 7, D 5600 Wuppertal 1, DED 5600 Wuppertal 1DE
de Jong, Anno, Dr.; , Stockmannsmühle 46, D 5600 Wuppertal 1, DED 5600 Wuppertal 1DE

[73] **Assignee/Applicant:**

BAYER AG; ,

[30] **Priority:**

DE May, 17 1985 DE3517706A

DE Aug, 16 1985 DE3529247A

EP May, 6 1986 EP1986106209A

[21] **Application Number: EP1986106209A**

[22] **Application Date: May, 6 1986**

[51] **Int. Cl.⁸:** A23K000116 C07D033338 C07D033368 C07D033378 C07D033380

[52] **ECLA: A23K000116F1** C07D033338 ; C07D033368 ; C07D033378 ; C07D033380 ;
M07D033338 ; M07D033368 ; M07D033378 ; M07D033380

[56] **References Cited:**

U.S. PATENT DOCUMENTS

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

2645613 Apr, 28 1977 DE A1 Asato, Goro, Titusville

311994 Dec, 10 1973 AT B

2648248 May, 12 1977 DE A1 Asato, Goro, Titusville, N.J., US

3989505 Nov, 2 1976 US A Nickell, Louis G.

197802533 Dec, 19 1978 BR A PENSACK J

2510936 Oct, 9 1975 DE A1 Kobzina, John William

2645613 Apr, 28 1977 DE A1 Asato, Goro, Titusville

3989505 Nov, 2 1976 US A Nickell, Louis G.

197802533 Dec, 19 1978 BR A PENSACK J

311994 Dec, 10 1973 AT B

2510936 Oct, 9 1975 DE A1 Kobzina, John William

2648248 May, 12 1977 DE A1 Asato, Goro, Titusville, N.J., US

[57] ABSTRACT

1. Use of thienylureas or -isoureas of the formula I see diagramm : EP0202538,P28,F4 in which A represents the radical Ia and Ib see diagramm : EP0202538,P28,F5 see diagramm : EP0202538,P28,F6 R**1 represents hydrogen, halogen, nitro, CN, alkoxy, alkylthio, halogenoalkoxy, halogenalkylthio, alkoxyalkyl or optionally substituted radicals from the group comprising alkyl, acyl, aroyl and aryl, R**2 represents hydrogen, halogen, nitro, CN, alkoxy, alkylthio, halogenoalkoxy, halogenoalkylthio, alkoxyalkyl or optionally substituted radicals from the group comprising acyl, aroyl, alkyl and aryl, or R**1 and R**2, together with the adjacent C atoms, represent an optionally substituted saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, which can optionally carry a carbonyl function, R**3 represents the radicals CN, COOR**7, CONR**8 R**9 or COR**10, R**4 represents hydrogen or alkyl, R**5 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, optionally substituted aryl or heteroaryl, R**6 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, optionally substituted aryl or heteroaryl, R**7 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl or optionally substituted aryl, R**8 represents hydrogen, alkyl or cycloalkyl, R**9 represents hydrogen, optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl and R**10 represents optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl, as growth-promoting agents for animals.

DETAILS

EP 0202538 B1 2 50 55

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von teilweise bekannten Thienylharnstoffen und -isoharnstoffen als leistungsfördernde Mittel bei Tieren.

Thienylharnstoffe sind bereits bekannt geworden. Sie finden Verwendung als Herbizide und Pflanzenwachstumsregulatoren (vgl. DE- OS-2 040 579, 2 122 636, 2 627 935, 3 305 866, EP-OS-4931). Substituierte Tetrahydroiminobenzothien-4-yl-harnstoffe und ihre Verwendung zur Verbesserung der Futterausbeute, und Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit von Tiererz sind bereits bekannt geworden. Sie befriedigen jedoch nicht in jedem Falle (DE-OS-2645613).

1. Es wurde gefunden, dass Thienylharnstoffe und - isoharnstoffe der Formel I $R_1 R_2 \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \text{S}^{\text{A}}$ in welcher A für die Reste Ia und Ib steht $R_4 \text{O} \text{--N} \text{--C} \text{--NR}_5 R_6 R_4 \text{O} \text{--R}_5 \text{--N} \text{--C} = \text{N} \text{--R}_6$, Ib Ri für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht, R2 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht, R1 und R2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann, R3 für die Reste CN, COOR7, CONR\$R9, COR10 steht, R4 für Wasserstoff oder Alkyl steht, R5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht.

R6 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht, R7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R6 für Wasserstoff oder Alkyl oder Cycloalkyl steht, R9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R10 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, ge- gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, hervorragende leistungsfördernde Wirkung bei Tieren besitzen. Thienylharnstoffe und -isoharnstoffe der

Formel I sind z. T. bekannt.

Thienylharnstoffe der Formel II R2 i Ra 1 j II R7S/ A in welcher A für den Rest la steht R4 0

II

--N--C--NR5R6 la R1 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, 25 Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alko-xyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Aryl steht, __ R2 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alko-30 xyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht, R1 und R2 zusammen mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann, R3 für die Reste CN, COOR7, CONR6R9, COR10 steht, R4 für Wasserstoff oder Alkyl steht, R5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R6 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht, R7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht, R6 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht, R9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R10 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, können z. B. hergestellt werden, indem man Thienylisocyanate der Formel III R I R3 j I III R2^S/ \NCO in welcher R1, R2 und R3 die oben angegebene Bedeutung 65 haben, mit Aminen der Formel IV 3 EP 0202538 B1 H--NR5R6, IV in welcher R5 und R6 die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt.

2. Es wurden die neuen Thienylisocyanate der Formel III gefunden R1 R3 III R2^S^NCO in welcher R1 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht, R2 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht, R1 und R2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann, R3 für die Reste COOR7, CONR8R9, COR10 steht, R7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Methyl, Cycloalkyl, C2_4-Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht, R9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R10 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, mit Ausnahme von 3-Methoxycarbonyl-thien-2-ylisocyanat.

3. Es wurde ferner gefunden, dass man die neuen Thienylisocyanate der Formel III gemäß 2 (oben) herstellen kann, indem man Thienylamine der Formel V R1 R3 11 V RZS^NH2 in welcher R1, R2, R3 die in 2 (oben) angegebene Bedeutung haben, mit Phosgen umsetzt.

4. Es wurden ferner die neuen Thienylharnstoffe und -isoharnstoffe der Formel VI gefunden R3 (CH2)n I I VI VSA in welcher n für 3, 4, 5 oder 6 steht, A für die Reste la und lb steht R4

O

--N--C--NR5R6 la Î a O--R5 --N C= N---R6.lb R3 für den Fall, dass n für 3, 5, 6 steht, für die w Reste CN, COOR7, CONR8R9, COR10 steht und für den Fall, dass n für 4 steht, für die Reste COOCH3, COO(C2-4-Alkenyl), CONR8R9, COR10 steht, R4 für Wasserstoff oder Alkyl steht, R5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substitu-15 iertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes

Aryl oder Heteroaryl steht, R6 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht, R7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht, R9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R10 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht.

5. Es wurde ferner gefunden, dass man die 30 Thienylharnstoffe oder -isoharnstoffe der Formel VI erhält, $(CH_2)_n$ I VI in welcher n für 3, 4, 5 oder 6 steht, A für die Reste Ia und Ib steht R4 O--N--C--NR5R6 Ia O--R5--N--C=NR6. Ib So R3 für den Fall, dass n für 3, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR7, CONR8R9, COR10 steht und für den Fall, dass n für 4 steht, für die Reste COOCH3, COO(C2-4-Alkenyl), CONR8R9, COR1° steht, R4 für Wasserstoff oder Alkyl steht, R5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht, R6 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht, R7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht, R9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, EP 0202538 B7 6

VII

20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 iertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R10 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, a) wenn man für den Fall, dass A für den Rest Ia steht und R5 für Wasserstoff steht, Thienylamine der Formel VII /R3 $(CH_2)_n$ VAS^N-H R4 in welcher n, R3 und R4 die oben angegebene Bedeutung haben mit Isocyanaten der Formel VIII OCN--R6 VIII in welcher R6 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt, oder b) wenn man für den Fall, dass A für den Rest Ia steht und R4 für Wasserstoff steht, Thienylisocyanate der Formel IX R3 $(CH_2)_n$ IX \S/-NCO in welcher n und R3 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Aminen der Formel IV H--NR5R6, IV in welcher R5 und R6 die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt, oder c) wenn man für den Fall, dass A für den Rest Ib steht, Thienylamine der Formel VII -R3 $(CH_2)_n$ NS NHR4 in welcher n, R3 und R4 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Imidokohlensäureesterhalogeniden der Formel X Hal--C=N--R6 -\O--R5 in welcher R5 und R6 die oben angegebene Bedeutung haben, und Hal für Halogen steht, umsetzt.

Es war völlig überraschend, dass die Thienylharnstoffe der Formel I leistungsfördernde Eigenschaften bei Tieren aufweisen. Es gab aus dem Stand der Technik keinerlei Hinweis auf diese neue Verwendung der teilweise bekannten Thienylharnstoffe der Formel I. Bevorzugt sind Thienylharnstoffe der Formel I, in welcher A für die Reste Ia oder Ib steht, R1 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, C1-4-Alkoxy, C1-4-Alkylthio, gegebenenfalls substituiertes C1-6-Acyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, insbesondere Benzoyl, für gegebenenfalls durch Halogen, C1-4-Alkoxy, C1-4-Alkylthio, Aryl, insbesondere Phenyl, Aryloxy, insbesondere Phenoxy, Arylthio, insbesondere Phenylthio, Amino, C1-4-Alkylamino, Di-C1-4-alkylamino, Arylamino, insbesondere Phenylamino substituiertes C1-6-Alkyl sowie für Phenyl steht, wobei die Phenylreste gegebenenfalls einen oder mehrere der folgenden Substituenten tragen: Halogen, C1-4-Alkyl, CN, C1-4-Alkoxy, C1-4-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, C1-4-Alkylamino, Di-C1-4-alkylamino, C1-4-Alkoxyalkyl, C1-4-Halogenalkyl, C1-4-Halogenalkoxy, C1-4-Halogenalkylthio, Methylendioxy oder Ethylendioxy, die gegebenenfalls halogensubstituiert sind, Acyl.

R2 für die bei R1 aufgeführten Reste steht, R1 und R2 gemeinsam mit den angrenzenden beiden C-Atomen für gesättigte oder ungesättigte carbocyclische Reste mit 5-8 Ringgliedern stehen, die gegebenenfalls durch OH, C1-4-Alkyl, Halogen, Nitro, CN, C1-4-Alkoxy, C1-4-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, C1-4-Alkylamino, C1-4-Dialkylamino, C1-4-Halogenalkyl, C1-4-

Halogenalkoxy, C1_4- Halogenalkylthio, C1_4-Alkoxyalkyl substituiert sind und unter einer der Ringglieder, die nicht an den Thiophenring gebunden sind, eine Carbonylfunktion (C = O) tragen kann; für den Fall, dass R1 und R2 mit den angrenzenden C-Atomen einen heterocyclischen Ring bilden, hat dieser 5-6 Ringglieder und trägt O, S oder N als Hetero-atome.

R3 für die Reste CN, COOR7, CONR°R9, COR10 steht, R4 für Wasserstoff oder C1_4-Alkyl steht, R5 für Wasserstoff, für gegebenenfalls durch Halogen, C1_4-Alkoxy, C1_4-Alkylthio, Aryl, insbesondere Phenyl, Aryloxy, insbesondere Phenoxy, Arylthio, insbesondere Phenylthio, Amino, C1,-Alkylamino, Di-C1.4-alkylamino substituiertes C1-6-Alkyl, C- Cycloalkyl, Cm-Alkenyl, ferner für Phenyl oder Naphthyl steht, wobei die Phenylreste gegebenenfalls einen oder mehrere der folgenden Substituenten tragen: Halogen, C1_4-Alkyl, CN, C1. -Alkoxy, C1. -Alkylthio, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, C1_4-Alkylamino, Di-C1_4-alkylamino, C1.4- Alkoxyalkyl, C1_4-Halogenalkyl, C1_4-Halogenalkoxy, C1_4-Halogenalkylthio, Methylendioxy oder Ethylendioxy, die gegebenenfalls halo-gensubstituiert sind, sowie für Thienyl steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C1-4-Alkyl, CN, Halogen, C1_4-Alkoxy-carbonyl substituiert ist,

VII

X

7 EP 0202538 B1 8 R6, R7 und R9 für die bei R5 angeführten Reste R8 für Wasserstoff, C1-4-Alkyl steht, stehen, R9 für Wasserstoff, C1_4-Alkyl, insbesondere Me- R8 für Wasserstoff oder C1_4- Alkyl, C3- thyl, Ethyl, steht, 8-Cyclo-alkyl steht, R10 für C1_4-Alkyl, insbesondere Methyl, Phenyl R10 für die bei R5 angeführten Reste, mit Aus- 5 steht.

nahme von Wasserstoff steht. Insbesondere seien Verbindungen der Formel I Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in welcher genannt, in welcher A für die Reste Ia und Ib steht, A für den Rest der Formel Ia steht, R1 für Wasserstoff, C1_6-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, thyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, n-Pentyl, Acetyl, Phenyl, das gegebenenfalls durch C1_4-Alkyl, Halo- Phenyl, Nitro steht, gen, C1_4-Halogenalkyl, insbesondere Trifluorme- R2 für die bei R1 angeführten Reste steht, thyl, C1_4-Halogenalkoxy, insbesondere Trifluor- R' und R2 gemeinsam für einen an den Thio- methoxy substituiert ist, für Nitro, Acyl, insbeson- 15 phenring ankondensierten Cyclopentan-, Cyclohexan-, Cycloheptan-, Cyclooctan-, Cyclohexanon- R2 für die bei R' angegebenen Reste steht, oder Benzolring stehen, die gegebenenfalls durch R' und R2 zusammen mit den angrenzenden C-Atomen für einen gesättigten 5--8-gliedrigen carbonischen Ring stehen, der gegebenenfalls durch C1-4-Alkyl substituiert ist und gegebenenfalls durch R3 für die Reste CN, CONR8R9, COOR7, COR10 falls an den Ringgliedern, die nicht an den Thio- steht, phenring gebunden sind, eine Carbonylfunktion R4 und R6 für Wasserstoff stehen, trägt, sowie gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen annellierten Benzolring stehen, R5 für Wasserstoff, C1_6-Alkyl, Cycloalkyl mit bis zu 6 C-Atomen, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, Nitro, Methyl, Me- Chlor, Nitro, C1-4-Alkyl substituiert ist, toxy, Trifluormethyl substituiert ist, steht, R3 für die Reste CN, COOR', CONR8R9, COR10 R7 für Wasserstoff, C1_4-Alkyl, insbesondere Me- steht, thyl, Ethyl, n-, t-Butyl, C2_4- Alkenyl, insbesondere Allyl, R4 und R6 für Wasserstoff stehen, 30 Allyl, sowie für Phenyl steht, R5 für Wasserstoff, C1_6-Alkyl, C1_4-Alkylthio- R8 für Wasserstoff steht, C1_4-alkyl, Cycloalkyl mit bis zu 8 C-Atomen, C2-, r R9 für Wasserstoff oder Methyl steht, Alkenyl, Phenyl, das gegebenenfalls durch C1-4- R10 für Methyl oder Phenyl steht.

Alkyl, C1_4-Halogenalkyl, C1_4-Alkoxy, Halogen, Im einzelnen seien neben den in den Beispielen

insbesondere Chlor, Nitro, substituiert ist, Naph- 35 genannten, die folgenden Verbindungen genannt: thyl, Thienyl, das gegebenenfalls durch CN, S1_4- R1N' /R3 Alkyl, C1_4- Alkoxycarbonyl substituiert ist, steht, R7 für Wasserstoff, C1_4-Alkyl, insbesondere Me- A = -NH-CO-NHR6 thyl, Ethyl, n-, t- Butyl, C2_4-Alkenyl, insbesondere R2^S/A Allyl, sowie für Phenyl steht, 40 R2 R3 R6

H

H

H /CH3

-CH \ CH3

/ CH3 -CH \ CH3 / CH3 -CH \ CH33-002Et 3-002Et 3-002Et / CH3

-CH \ CH3 -CH3

9 EP 0202538 B1 R' R2 R3 R6 /CH3 H -CH 3-CO2Et Q --< > CH3 /.CH3 H -CH 3-CO2Et sec-Butyl \ CH3 /CH3 H -CH2CH 3-CO2Et -CH3 CH3 /CH3 /CH3 H -CH2 3-CO2Et -CH CH3 \ CH3 /CH3 H -CH2-CH 3-CO2Et H /CH3 H -CHrCH 3-CO2Et {off CH3 /CH3 -CH2-CH 3-CO2Et sec-Butyl CH3 /CH3 H -CH2- CH 3-CO2Et tert.-Butyl "CH3 /CH3 H -CH 3-CO2Et tea.- Butyl \ CH3 /CH3 -CH3 -Et 3-CO2Et -CH \ CH3 -CH3 -Et 3-CO2Et -(CH2-)-3 CON H2 CH3 -(CH2- H CON H2 1-Propyl -(CH2-)-3 CON H2 n-Butyl -(CH2-H CON H2 Cyclohexyl -(CH2-)-3 CON H2 Phenyl -(CH2-)-3 CONH2 4-Ch Iorphenyl -(CH2-)- 4 CONHC2H5 CH3 -(CH2-)-4 CON HC2H5 1-Propyl -(CH2-S-CH2CH23- CON H2 CH3 -(CH2-0-CH2CH2)- CON H2 CH3 -(CH2-NH-CH2CH2j-- COOC2H5 CH3 11 EP 0202538 B1 12 R5 A = --NH--CO--NR5R6 R6 --(CH2-)--a COOCH3 CH3 CH3 --(CH2-)-4 COOCH3 CH3 C2H5 --(CH2-)-4 COOCH3 C2H5 C2H5 --(CH2-)--a CON H2 CH3 CH3 --(CH2-)-4 CON H2 CH3 C2H5 --(CH2-)--a CONH2 C2H5 C2H5 --(CH2-)--a CN CH3 CH3 --(CH2-)--5 CN CH3 C2H5 --(CH2-h CN C2H5 C2H5 --(CH2-)--5 COOCH3 CH3 CH3 --(CH2-)--5 COOCH3 H3 C2H5 --(CH2-)- 5 COOCH3 C2H5 C2H5 -(CH r)--5 CONH2 CH3 CH3 --(CH2-)--5 CONH2 CH3 C2H5 CON H2 -C2H5 C2H5 CN CH3 CH3 CN C2H5 C2H5 R' R2 R3 R6 (R5 = H) H -CH3 3- 002Et / CH3

-CH

H -CH3 3-002Et \ CH3 -CH3 H -CH3 3-CO2Et H -CH3 3-002Et R' R2 R3 R6 Clid3 0 / H II -CH3 -CH 3-C-NH2 \ CH3 0 CH3 / H II {off -CH 3- C-NH2 / CH3 \ CH3 0 /CH3 -CH H 3-C-NH2 -CH \ CH3 CH3 H -Et 3-002Et -CH3.

R' 13 EP 0202538 BI 14 R2 R3 R6 /CH3 H -Et 3-002Et -CH \ CH3 CH3 H -Et 3-CO2Et -CH \ CH3 H -Et 3-002Et {off H -Et 3-002Et tert.- Butyl (R5) (R6) H -Et 3-002Et -CH3, -CH3 -Et -CH3 3-002Et -CH3, -CH3 CH3 H COOC2H5 CH3 CH3 H COOC2H5 i-Propyl CH3 H COOC2H5 i-Butyl CH3 H COOC2H5 Cyclopentyl CH3 H COOC2H5 Cyclohexyl CH3 H COOC2H5 Phenyl CH3 H COOC2H5 4-Methoxyphenyl H n-05H» COOC2H5 CH3 H n-05H11 COOC2H5 i- Propyl H n-05H11 COOC2H5 i-Butyl H n-05H11 COOC2H5 Cyclopentyl H n- 05H11 COOC2H5 Cyclohexyl H n-05H11 COOC2H5 Phenyl H n-05H» COOC2H5 4- Chlorphenyl H n-05H11 COOC2H5 4-Methoxyphenyl H Phenyl 3-COOC2H5 Cyclopropyl 0-R5 A = -NH-C= NR6 R' R2 R3 R5 -CH3 -CH3 3-002Et - Et -CH3 -H {off 3-002Et -Et -CH3 R6 -H -H 3-002Et -Me Die Thienylharnstoffe der Formel I sind teilweise bekannt. Sie lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen (DE-OS-2122636, 2627935).

Die Thienylverbindungen der Formel II, in welcher der Rest A für den Harnstoffrest der Formel Ia in 2-Stellung des Thienylrings steht, lassen sich besonders vorteilhaft herstellen, indem man Thienyl-2-isocyanat der Formel III mit den Aminen der Formel IV umsetzt (vgl. Verfahren 2 oben).

Verwendet man 2-Isocyanato-3-cyano-4,5-tetramethylen-thiophen und Methylamin, lässt sich der Reaktionsverlauf durch folgendes Reaktionsschema darstellen: /N /CN EP 0202538 B1 16 Alle inerten organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, 5 Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, ausserdem Ester, wie Essigsäuremethylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z. B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und NMethylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylsulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Zur Beschleunigung des Reaktionsverlaufs können Katalysatoren zugesetzt werden. Als solche sind geeignet: z. B. tertiäre Amine wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Triethylendiamin, Trimethylen-tetrahydropyridimidin; ferner Zinn-II- und Zinn-IV-Verbindungen wie Zinn-II-octoat oder Zinn-IV-chlorid. Die als Reaktionsbeschleuniger genannten tertiären Amine, z. B. Pyridin, können auch als Lösungsmittel verwendet werden.

Die Reaktionstemperaturen können in einem grösseren Temperaturbereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0 und 120 °C, vorzugsweise zwischen 20 und 70 °C.

Normalerweise arbeitet man unter Normaldruck, jedoch kann es zweckmässig sein, z. B. beim Einsatz niedrig siedender Amine, in geschlossenen Gefässen unter Druck zu arbeiten.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens setzt man die Ausgangsstoffe im allgemeinen in stöchiometrischen Verhältnissen ein, günstig ist jedoch ein geringer Überschuss des Amins. Die Katalysatoren werden vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol der Reaktionskomponenten angewandt, jedoch sind auch grössere Mengen, z. B. der tertiären Amine, anwendbar.

Die Reaktionsprodukte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln direkt ausfallende Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.

Wie bereits erwähnt, sind die Thienylisocyanate der Formel III neu. Bevorzugt sind Thienylisocyanate der Formel III, die in den Substituenten R1-R3, die bei den Verbindungen der Formel I für die Substituenten R1-R3 angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben. Bevorzugte Verbindungen der Formel III sind im einzelnen die im Verfahren 2 angegebenen Verbindungen.

Thienylisocyanate der Formel III lassen sich durch Umsetzung der entsprechenden Thienylamine der Formel V mit Phosgen herstellen. Verwendet man 2-Amino-3-acetyl-4,5-tetramethylen-thiophen und Phosgen, lässt sich der Reaktionsablauf durch folgendes Reaktionsschema darstellen: $\wedge /CN \vee S^{''''}NCO \backslash \backslash S^{'}NHCONHCH_3$ Als Verbindungen der Formel III werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, die in den Substituenten R1, R2 und R3 die bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen besitzen. Die Verbindungen der Formel III sind neu. Ihre Herstellung erfolgt nach dem unter 4 angegebenen Verfahren, das weiter unten näher erläutert wird.

Im einzelnen seien neben den in den Beispielen genannten die folgenden Verbindungen der Formel III genannt: 2-Isocyanato-3-cyano-thiophen 2-Isocyanato-3-carbethoxy-5-isobutyl-thiophen 2-Isocyanato-3-cyano-4,5-trimethylen-thiophen 2-Isocyanato-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylthiophen 2-Isocyanato-3-ethoxycarbonyl-4,5-trimethylthiophen 2-Isocyanato-3-t-butoxycarbonyl-4,5-trimethylthiophen 2-Isocyanato-3-cyano-4,5-pentamethylen-thiophen 2-Isocyanato-3-methoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen 2-Isocyanato-3-ethoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen 2-Isocyanato-3-t-butoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen 2-Isocyanato-3-carbethoxy-5-phenylthiophen 2-Isocyanato-3-carbethoxy-4-methyl-5-phenylthiophen.

Als Verbindungen der Formel IV werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, die in den Substituenten R5 und R6 die bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel IV sind bekannte Verbindungen der organischen Chemie. Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel IV genannt: Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin, Ethylamin, Diethylamin, n-Propylamin, Di-n-propylamin, Isopropylamin, Di-isopropylamin, n-Butylamin, i-Butylamin, sec-Butylamin, t-Butylamin, Cyclopentylamin, Cyclohexylamin, Anilin, 2-Chloranilin, 3-Chloranilin, 4-Chloranilin, 2-Nitroanilin, 3-Nitroanilin, 4-Nitroanilin, 2-Methylanilin, 3-Methylanilin, 4-Methylanilin, 2-Methoxyanilin, 3-Methoxyanilin, 4-Methoxyanilin, 2-Trifluormethylanilin, 3-Trifluormethylanilin, 4-Trifluormethylanilin.

Zur Herstellung der Thienylharnstoffe der Formel II werden die Thienylisocyanate der Formel III und die Amine der Formel IV in etwa äquimolaren Mengen umgesetzt. Ein Überschuss der einen oder der anderen Komponente bringt keine wesentlichen Vorteile.

Die Umsetzung kann mit oder ohne Verdünnungsmittel erfolgen. Als Verdünnungsmittel seien genannt: + HZNCH3 15 20 25 30 35 40 45 50 55 EP 0202538 B1 18 // /COCH3 t COCl2 v\ S/NH2 Als Thienylamine der Formel V werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, die in den Substituenten R1--R3 die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel V sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen [K.Gewald et al. Chem. Ber. 98 (1965), S.3571, Chem. Ber. 99 (1966), S.94, EP-OS-4931].

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel V genannt: 2-Amino-3-cyano-4,5-trimethylthiophen 2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylthiophen 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-trimethylthiophen 2-Amino-3-t-butoxycarbonyl-4,5-trimethylthiophen 2-Amino-3-cyano-4,5-tetramethylen-thiophen 2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-tetramethylthiophen 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-tetramethylthiophen 2-Amino-3-t-butoxycarbonyl-4,5-tetramethylthiophen 2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-pentamethylthiophen 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-pentamethylthiophen 2-Amino-3-t-butoxycarbonyl-4,5-pentamethylthiophen 2-Amino-3-carbethoxy-4-methyl-5-phenylthiophen 2-Amino-3-carbethoxy-4-methyl-5-ethylthiophen 2-Amino-3-carbethoxy-5-n-butylthiophen 2-Amino-3-carbethoxy-5-isobutylthiophen 2-Amino-3-carbethoxy-4-ethyl-5-methylthiophen 2-Amino-3-carbethoxy-5-phenylthiophen 2-Amino-3-carbethoxy-5-ethylthiophen 2-Amino-3-carbethoxy-5-isopropylthiophen Die Umsetzung der Amine der Formel V mit Phosgen kann mit oder ohne Verdünnungsmittel erfolgen.

Als Verdünnungsmittel seien genannt: inerte organische Lösungsmittel, insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halo-genierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol.

Die Umsetzung erfolgt bei -20 °C bis +180 °C, bevorzugt bei -10 °C bis +100 °C. Es kann bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck gearbeitet werden.

Die Ausgangsstoffe werden in äquimolaren Mengen eingesetzt, bevorzugt ist ein Überschuss an Phosgen von 2--3 Mol pro Mol Amin der Formel V. Die Reaktion wird ohne oder in Gegenwart von Säurebindemitteln durchgeführt. Säurebindemittel sind bevorzugt z. B. tertiäre Amine wie Pyridin, Dimethylanilin.

Die Amine der Formel V werden zu einer Lösung von Phosgen zugegeben und gegebenenfalls unter weiterem Einleiten von Phosgen umgesetzt. Die Umsetzung kann auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Wie bereits erwähnt, sind die Thienylharnstoffe der Formel VI neu.

Bevorzugt sind Thienylharnstoffe der Formel VI, in der die Reste R3 und A die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben. Im einzelnen seien die weiter vorne aufgeführten Thienylharnstoffe genannt.

Thienylharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest Ia steht und R4 für Wasserstoff steht, lassen sich nach dem weiter oben beschriebenen Verfahren aus den entsprechenden Thienylisocyanaten und den entsprechenden Aminen herstellen. Einzelheiten dieses Verfahrens sind bereits weiter oben angegeben.

Thienylharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest Ia steht und R5 für Wasserstoff steht, lassen sich aus den entsprechenden Thienylaminen der Formel VII durch Umsetzung mit Isocyanaten der Formel VIII herstellen. Verwendet man 2-Methylamino-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylthiophen und Phenylisocyanat, lässt sich der Reaktionsablauf durch das folgende Reaktionsschema wiedergeben: $\text{OOCH}_1\text{COOCH}_2 + \text{OCN}-\text{I}$

NIH

CH, CH, Die als Ausgangsprodukte zu verwendenden Thienylamine der Formel VII sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen [K. Gewald Chem. Ber. 98 (1965), S. 3571, Chem. Ber. 99 (1966), S. 94, EP-OS-4931, G. Coppola et al. J. Heterocycl. Chem. 1982, S.717].

Es werden bevorzugt die Thienylamine der Formel VII eingesetzt, die in den Substituenten R3 und R4 die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben.

Im einzelnen seien die auf dieser Seite aufgeführten Verbindungen der Formel V genannt.

Die als Ausgangsprodukte zu verwendenden Isocyanate sind bekannt. Als Beispiele seien im einzelnen genannt: Methylisocyanat, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl- und Phenylisocyanat, 3-Chlorphenylisocyanat, 4-Chlorphenylisocyanat, 2,6-Dichlorphenylisocyanat.

Die erfindungsgemäße Umsetzung zwischen den Thienylaminen und den Isocyanaten führt man vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durch. Als solche eignen sich alle inerten organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrol-ether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methyl- /COCH₃ N - CONN-() EP 0202538 B1 20 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 chlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol,

ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, ausserdem Ester, wie Essigsäure- methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z. B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylsulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Zur Beschleunigung des Reaktionsverlaufs können Katalysatoren zugesetzt werden. Als solche sind geeignet: z. B. tertiäre Amine wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Triethylendiamin, Trimethylen-tetrahydropyrimidin; ferner Zinn-II- und Zinn-IV- Verbindungen wie Zinn-II-octoat oder Zinn-IV-chlorid. Die als Reaktionsbeschleuniger genannten tertiären Amine, z. B. Pyridin, können auch als Lösungsmittel verwendet werden.

Die Reaktionstemperaturen können in einem grösseren Temperaturbereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0 und 120 °C, vorzugsweise zwischen 20 und 70 °C.

Normalerweise arbeitet man unter Normal-druck, jedoch kann es zweckmässig sein, z. B. beim Einsatz niedrig siedender Isocyanate, in geschlossenen Gefässen unter Druck zu arbeiten.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens setzt man die Ausgangsstoffe im allgemeinen in stöchiometrischen Verhältnissen ein, günstig ist jedoch ein geringer Überschuss des Isocyanats. Die Katalysatoren werden vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol der Reaktionskomponenten angewandt, jedoch sind auch grössere Mengen, z. B. der tertiären Amine, anwendbar.

Die Reaktionsprodukte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln direkt ausfallende Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.

Thienylisoharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest Ib steht, lassen sich aus den entsprechenden Thienylaminen der Formel VII durch Umsetzung mit den entsprechenden Imidokohlensäureesterhalogeniden der Formel X herstellen. Verwendet man 2-Ethylamino-3-benzoyl-4,5-hexamethylthiophen und N-Phenyl- imidokohlensäureethylesterchlorid, lässt sich der Reaktionsablauf durch das folgende Reaktionsschema wieder-geben: Es werden bevorzugt die weiter oben als bevor- zugt angegebenen Thienylamine eingesetzt. Imidokohlensäureesterhalogenide sind bekannt.

In Formel X haben R5 und R6 bevorzugt die weiter oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

Halogen steht insbesondere für Chlor.

Im einzelnen seien folgende Imidokohlensäureesterhalogenide genannt: N-Methylimidokohlensäureethylesterchlorid, N-Ethyl- imidokohlensäureethylesterchlorid, N-Propyl- imidokohlensäureestermethylesterchlorid, N- Phenylimidokohlensäureethylesterchlorid.

Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart von Säureakzeptoren, Katalysatoren und Verdünnungsmitteln.

Die Verbindungen der Formel VII und X werden bevorzugt äquimolar eingesetzt. Ein Überschuss der einen oder anderen Komponente bringt keinen wesentlichen Vorteil.

Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrol-ether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, ausserdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z. B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylsulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Als Säureakzeptoren können alle üblichen Säurebindemittel verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalicarbonat, -hydroxide oder -alkoholate, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- und Kaliumhydroxid, Natrium- und Kaliummetholat bzw. -ethylat, ferner aliphatische, aromatische oder heterocyclische Amine, beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, Dimethylanilin, Dimethylbenzylamin, Pyridin und 4-Dimethylaminopyridin.

Als Katalysatoren können Verbindungen verwendet werden, welche gewöhnlich bei Reaktionen in Zweiphasensystemen aus Wasser und mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmitteln zum Phasentransfer von Reaktanden dienen (Phasentransferkatalysatoren). Als solche sind vor allem Tetraalkyl- und Trialkylaralkyl-ammoniumsalze mit vorzugsweise 1 bis 10, insbesondere 1 bis 8 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, vorzugsweise Phenyl als Arylbestandteil der Aralkylgruppe und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil der Aralkylgruppen bevorzugt. Hierbei kommen vor allem die Halogenide, wie Chloride, Bromide und Iodide,

O-CA

+ Cl-C - N b EP 0202538 B1 22 15 20 25 30 45 50 55 60 65 vorzugsweise die Chloride und Bromide in Frage. Beispielhaft seien Tetrabutylammoniumbromid, Benzyl-triethylammoniumchlorid und Methyltrioctylammoniumchlorid genannt.

Die Reaktionstemperatur wird zwischen etwa 0 und 130 °C, vorzugsweise zwischen etwa 20 und 60 °C gehalten. Das Verfahren wird vorzugsweise bei Normaldruck durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise.

Die Wirkstoffe werden als Leistungsförderer bei Tieren zur Förderung und Beschleunigung des Wachstums, der Milch- und Wollproduktion sowie zur Verbesserung der Futterverwertung, der Fleischqualität und zur Verschiebung des Fleisch-Fett-Verhältnisses zugunsten von Fleisch eingesetzt. Die Wirkstoffe werden bei Nutz-, Zucht-, Zier- und Hobbytieren verwendet.

Zu den Nutz- und Zuchttieren zählen Säugetiere wie z. B. Rinder, Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen, Kaninchen, Hasen, Damwild, Pelztiere wie Nerze, Chinchilla, Geflügel wie z. B. Hühner, Puten, Gänse, Enten, Tauben, Fische wie z. B. Karpfen, Forellen, Lachse, Aale, Schleien, Hechte, Reptilien wie z. B. Schlangen und Krokodile.

Zu den Zier- und Hobbytieren zählen Säugetiere wie Hunde und Katzen, Vögel wie Papageien, Kanarienvögel, Fische wie Zier- und Aquarienfische, z. B. Goldfische.

Die Wirkstoffe werden unabhängig vom Geschlecht der Tiere während allen Wachstums- und Leistungsphasen der Tiere eingesetzt. Bevorzugt werden die Wirkstoffe während der intensiven

Wachstums- und Leistungsphase eingesetzt. Die intensive Wachstums- und Leistungsphase dauert je nach Tierart von einem Monat bis zu 10 Jahren.

Die Menge der Wirkstoffe, die den Tieren zur Erreichung des gewünschten Effektes verabreicht wird, kann wegen der günstigen Eigenschaften der Wirkstoffe weitgehend variiert werden. Sie liegt vorzugsweise bei etwa 0,001 bis 50 mg/kg insbesondere 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die passende Menge des Wirkstoffs sowie die passende Dauer der Verabreichung hängen insbesondere von der Art, dem Alter, dem Geschlecht, dem Gesundheitszustand und der Art der Haltung und Fütterung der Tiere ab und sind durch jeden Fachmann leicht zu ermitteln.

Die Wirkstoffe werden den Tieren nach den üblichen Methoden verabreicht. Die Art der Verabreichung hängt insbesondere von der Art, dem Verhalten und dem Gesundheitszustand der Tiere ab.

Die Wirkstoffe können einmalig verabreicht werden. Die Wirkstoffe können aber auch während der ganzen oder während eines Teils der Wachstumsphase temporär oder kontinuierlich verabreicht werden. bei kontinuierlicher Verabreichung kann die Anwendung ein- oder mehrmals täglich in regelmässigen oder unregelmässigen Abständen erfolgen.

Die Verabreichung erfolgt oral oder parenteral in dafür geeigneten Formulierungen oder in reiner Form. Orale Formulierungen sind Pulver, Tabletten, Granulate, Drenche, Boli sowie Futtermittel, Prämixe für Futtermittel, Formulierungen zur Verabreichung über Trinkwasser.

Die oralen Formulierungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,01 ppm - 100%, bevorzugt von 0,01 ppm - 1%.

Parenterale Formulierungen sind Injektionen in Form von Lösungen, Emulsionen und Suspensionen sowie Implantate.

Die Wirkstoffe können in den Formulierungen allein oder in Mischung mit anderen Wirkstoffen, Mineralsalzen, Spurenelementen, Vitaminen, Eiweissstoffen, Farbstoffen, Fetten oder Geschmacksstoffen vorliegen.

Die Konzentration der Wirkstoffe im Futter beträgt normalerweise etwa 0,01-500 ppm, bevorzugt 0,1-50 ppm.

Die Wirkstoffe können als solche oder in Form von Prämixen oder Futterkonzentraten dem Futter zugesetzt werden.

Beispiel für die Zusammensetzung eines Kükenaufzuchtfutters, das erfindungsgemässen Wirkstoff enthält: g Weizen, 340 g Mais, 361 g Sojaschrot, 60 g Rindertalg, 15 g Dicalciumphosphat, 10 g Calciumcarbonat, 4 g jodiertes Kochsalz, 7,5 g Vitamin-Mineral-Mischung und 2,5 g Wirkstoff-Prämix ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

In einem kg Futtermischung sind enthalten: 600 I.E. Vitamin A, 100 I.E. Vitamin D3, 10 mg Vitamin E, 1 mg Vitamin K3, 3 mg Riboflavin, 2 mg Pyridoxin, 20 mcg Vitamin B12, 5 mg Calciumpantothenat, 30 mg Nikotinsäure, 200 mg Cholinchlorid, 200 mg Mn SO₂ x H₂O, 140 mg Zn SO₄ x 7 H₂O, 100 mg FeSO₄x7H₂O und 200mgCuSO₄x5 H₂O.

2,5 g Wirkstoff-Prämix enthalten z. B. 10 mg Wirkstoff, 1 g DL-Methionin, Rest Sojabohnenmehl.

Beispiel für die Zusammensetzung eines Schweineaufzuchtfutters, das erfindungsgemässe Wirkstoff enthält: 630 g Futtergetreideschrot (zusammengesetzt aus 200 g Mais, 150 g Gerste-, 150 g Hafer- und 130 g Weizenschrot), 80 g Fischmehl, 60 g Sojaschrot, 60 g Tapiokamehl, 38 g Bierhefe, 50 g Vitamin-Mineral-Mischung für Schweine, 30 g Leinkuchenmehl, 30 g Maiskleberfutter, 10 g Sojaöl, 10 g Zuckerrohrmelasse und 2 g Wirkstoff-Prämix (Zusammensetzung z. B. wie beim Kükenfutter) ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

Die angegebenen Futtergemische sind zur Aufzucht und Mast von vorzugsweise Küken bzw. Schweinen abgestimmt, sie können jedoch in gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung auch zur Fütterung anderer Tiere verwendet werden.

Beispiel A

Ratten-Fütterungsversuch Weibliche Laborratten 90-110 g schwer vom Typ SPF Wistar (Züchtung Hagemann) werden ad lib mit Standard Rattenfutter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff versetzt ist, gefüttert. Jeder Versuchsansatz wird mit Futter der identi- 23 EP 0202538 BI schen Charge durchgeführt, so dass Unterschiede in der Zusammensetzung des Futters die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht beeinträchtigen können.

Die Ratten erhalten Wasser ad lib.

Jeweils 12 Ratten bilden eine Versuchsgruppe und werden mit Futter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff versetzt ist, gefüttert. Eine Kontrollgruppe erhält Futter ohne Wirkstoff. Das durchschnittliche Körpergewicht sowie die Streu-ung in den Körpergewichten der Ratten ist in jeder Versuchsgruppe gleich, so dass eine Vergleichbarkeit der Versuchsgruppen untereinander gewährleistet ist.

Während des 13tägigen Versuchs werden Gewichtszunahme und Futterverbrauch bestimmt.

Es werden die aus der Tabelle ersichtlichen Ergebnisse erhalten: Tabelle: Ratten-Fütterungsversuch Wirkstoff Dosis 25 ppm Gewichtszunahme j000CH3 \S^NH II NHC4H9n 0

NHCNH CONH2

CN

S NHCNHC4H9n 0 Wirkstoff Dosis 25 ppm Gewichtszunahme Kontrolle, ohne Wirkstoff 100 COOC2H5 \S"NHCNHCH3 (CN {1 113 /NHCNH " CI

II

111 35 000002H5 j { S/NHCNHCH(CH3)z II 0 \ /COOC2H5 { (NHCNHCH3 /CONH2 \S/\ NHCNHCH3 0 114 (10 ppm) /CN S^NHCNHCH3 0 /CONH2. { {

\S^N H-C-N H-C4H9-n,

II

EP 0202538 B1 26 Herstellungsbeispiele Ausbeute: 7,1 g (72%); Fp. > 250 °C.

EA Ber. C 57,9 H 4,3 N 12,7 CI 10,7 Beispiel 1 Gef. C 58, 0 H 4,2 N 12,7 CI 10,7 Herstellung von

CONH₂

I I

S NH-I-NH-CH₃ 4,5 g (0,023 mol) 2-Amino- tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäureamid [hergestellt nach K. Gewald, Chem. Ber. 99, 94 (1966)] und 1,4 g (0,024 mol) Methylisocyanat wurden in 100 ml trockenem Chloroform 24 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde die Chloroformphase dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das anfallende Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 5,5 g (95%), Schmp. 202 °C (Zers.) EA Ber. C 52, 2 H 6,0 N 16,6 Gef. C 52,2 H 5,9 N 16,6
Beispiel 2 Herstellung von /CN

I

VS7N H-C-N H 5,3 g (0,03 mol) 2-Amino-3-cyano- tetrahydrobenzothiophen [hergestellt nach K. Gewald, Chem. Ber. 99, 94 (1966)] und 5,1 g (0,033 mol) 4-Chlorphenylisocyanat wurden in 100 ml trockenem Pyridin 10 h bei 70 °C gerührt. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Beispiel 3

N-Isopropyl-N'-(2(3-cyano-4-tert.-butyl-thienyl)-harnstoff Zu einer Lösung von 2,1 g (35,6 mmol) Isopropylamin, in 50 ml trockenem Toluol wurden 4 g (19,4 mmol) 2-Isocyanato-4-tert.-butyl-3-cyanthiophen, gelöst in 50 ml trockenem Toluol, zutropft. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung in 1 l 2,5 N-Salzsäure eingerührt, die organische Phase abgetrennt und mit 100 ml NaHCO₃-Lösung gewaschen. Der nach Abdampfen des Toluols im Vakuum verbleibende Rückstand wurde aus Toluol/ Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,88 g (36,5% der Theorie), Schmelzpunkt: 183-- 184 °C.

Beispiel 4

N-Isopropyl-N'-(2-carbomethoxy-thien-3-yl)harnstoff Zu einer Lösung von 2,2 g (37 mmol) Isopropylamin in 50 ml trockenem Toluol wurde eine Lösung von 6,4 g (35 mmol) 2-Carbomethoxy-3-isocyanato- thiophen (Esso Research and Engineering Company, BE 767 244-Q) in 50 ml trockenem Toluol bei 0 °C langsam zutropft. Das Produkt fiel als weisser Feststoff aus. Es wurde noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt, dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6,8 g (80,3% der Theorie), Schmelzpunkt: 119 °C.

Nach den Verfahren der Beispiele 1--4 wurden folgende Verbindungen erhalten: R' R₃ II I
R₂S/NNR₄R₅ R₄ = H, R₅ = --C--NHR₆

CI

Bsp.Nr. R' R₂ R₃ H H 3-CO₂Et 6 H H 3-CO₂Et 7 H H 3-CO₂Et 8 H H 3-CO₂Et R₆ Fp.[°C] -CH₃ 128
{off 126 EP 0202538 B1 Bsp.Nr. R' R₂ R₃ R₆ Fp. [°C] 9 -CH₃ -CH₃ 3-OO₂Et -CH₃ 128 (Z.) -CH₃ -
CH₃ 3-OO₂Et - n-Butyl -CH₃ 3-OO₂Et -CH₃ 3-OO₂Et H 3-OO₂Et /CH₃ -CH\CH₃ {o> /CH₃ -CH\CH₃
13 H -CH₃ -CH₃ 156 98 14 --< O > H 3-OO₂Et --< O > H 3- OO₂Et -CH₃ {off 112--4 <O> H- 3-OO₂Et

H <O> 3-OO2Et /CH3 - CH 142 \CH3 -CH3 145 18 H -< O> 3-OO2Et n-Butyl -CH3 -CH3 3-C-0- C4H9-
t -CH3 0 3-C-NH2

I

3-C-NH2 23 H _< O > 3-OO2Et

II

3-C-N H2 -CH3 >250 /CH3

-CH \ CH3 /CH3

-CH \ CH3 >250 >250

EP 0202538 B1 Bsp.Nr. R' R2 R3 24 tert.-Butyl H 3-C---N H i-Propyl 3-OO2Et 26 tert.-Butyl H 3-C--.N
27 H -< O > 3-OO2Et 28 - C2H5 -CH3 3-OO2Et 29 H i-Propyl 3-OO2Et H H 2-OO2Me 31 H H 2-
OO2Me 32 H H 2-OO2Me 33 H - \ 0 > 3-OO2Et 34 -Et -CH3 3-OO2Et -Et -CH3 3- OO2Et 36 -Et -CH3
3-OO2Et 37 -Et -CH3 3-OO2Et 38 -CH3 <O> II 3-C- NHZ R6 Fp•[°Cl

H

/CH3 -CH \CH3

H -CH3

126,5 121-2

H -CH3

221 139 /CH3 -CH \CH3 n-Butyl 139-140 72 -CH3 222 98-99 229 91 139-141 154 132-3 31 EP
0202538 B1 Bsp.Nr. R' R2 R3 39 -CH3 3-C- NH2 o>

II

-CH3 <O> 3-C-NH2

II

41 -CH3 <O> 3-C-NH2 42 -CH3 --(O> 3-C-NH2 43 H H 2-CO2Me 44 H H 3-C=N H H 2-CO2Me 46 -
CH3 --< O > 3-CO2Et 47 - CH3 3-CO2Et {off 48 -CH3 3-CO2Et <O> 49 -CH3 -< O> 3-CO2Et - (CH2)4
3-COOH Weiter werden analog zu den Beispielen 1--4 Verbindungen der folgenden Formel erhalten:

X

(CH2)n i l SNH-C-NH-R II o R6 Fp•[°Cl /CH3

-CH \ CH3 /CH3

-CH₂-CH \ CH₃ -n-Butyl 217 C---=N n-Butyl 72 -CH₃ 135 n- Butyl <O> /CH₃ -CH 125 \ CH₃ /CH₃ -CH 174 \ CH₃ 215 221 >250 135 225 119 113 EP 0202538 B1 34 Bsp.Nr. n X R Fp.[°C] 51 3
 COOC₂H₅ CH₃ 165 52 3 COOC₂H₅ i-Propyl 145 53 3 COOC₂H₅ 3-Chlorphenyl 165 54 3 CN -CH₃ 205 3 CN 4-Chlorphenyl >270 56 4 COOCH₃ CH₃ 167 57 4 COOCH₃ i-Propyl 165 58 4 COOCH₃ n-Butyl 130 59 4 COOCH₃ Phenyl 176 4 COOC₄H₉t CH₃ 150 61 4 COCH₃ CH₃ 193 62 4 COC₆H₅ Phenyl 112 64 4 CONH₂ i-Propyl 115 4 CONH₂ n-Butyl 173 66 4 CONH₂ Cyclohexyl 185 67 4 CONH₂ Phenyl 200 68 4 CONH₂ 3-Chlorphenyl 204 69 4 CONH₂ 4-Chlorphenyl 221 4 CONHCH₃ CH₃ 177 71 4 CN CH₃ 209 72 4 CN i-Propyl 217 73 4 CN n- Butyl >260 74 4 CN Cyclohexyl 225 4 CN Phenyl 235 77 4 CN 2,6- Dichlorphenyl >250 78 5 COOC₂H₅ CH₃ 148 79 5 COOC₂H₅ i-Propyl 113 5 COOC₂H₅ 3-Chlorphenyl 98 81 5 CN CH₃ 227 82 5 CN 4-Chlorphenyl >250 83 5 CONH₂ CH₃ >230 weiterhin wurden hergestellt: Bsp.Nr. Formel H₃C(CONH₂) H₃C S NH-C-NH-CH₃ / CH₃ H₃C S NH II NH-CH{ \CH₃. 0 0 ii COOC₂H₅ CH_a-C/\ NH-C-NH-CH₃ II Fp[°C] 84 85 86 H₃C CONH₂ 216 >270 EP 0202538 61 36 Fp[°C] Bsp.Nr.

Formel >250

CN

NH-C-NH-CH₃ 0 (Z.) ii NH-C-NH-CH₃ CONH₂ g >250 Weiterhin wurden hergestellt: RI. _ _ _ R₃ A = NH -- CONHR₆

A

R₂ R₃ R₆ Fp [°C] Bsp.Nr. R' i-Propyl CO₂Et t-Butyl 113-- 114

H

92 H i-Propyl CO₂Et Phenyl 121 93 H 1-Propyl CO₂Et 2- Butyl 94 H Ethyl CO₂Et i-Prop 104 H Ethyl CO₂Et 2-Butyl 109 96 H Ethyl CO₂Et Phenyl 91 84--86 97 H i-Propyl CO₂Et CH₃ 37 EP 0202538 B1 38 Bsp.Nr. R' R₂ R₃ R₆ Fp (°C] 98 i-Propyl H CONH₂ i-Prop >250 99 H Ethyl CO₂Et p-Tolyl 97 H Ethyl CO₂Et t-Butyl 146 101 Ethyl CH₃ CO₂Et p-Cl-Phenyl 164 102 Ethyl CH₃ CO₂Et m-Cl-Phenyl 166 103 Ethyl CH₃ CO₂Et p-OCH₃-Phenyl 154 104 Ethyl CH₃ CO₂Et p-Tolyl 182 Ethyl CH₃ CO₂Et p-CF₃-Phenyl 177 106 Ethyl CH₃ CO₂Et t-Butyl 169 107 Ethyl CH₃ CO₂Et o-Tolyl 131 108 Ethyl CH₃ CO₂Et o-OCH₃-Phenyl 117 109 Ethyl CH₃ CO₂Et 2-Butyl 139 CH₃ Ethyl CO₂Et o-Cl-Phenyl 97 111 CH₃ Ethyl CO₂Et m-Cl-Phenyl 81 112 CH₃ Ethyl CO₂Et p-Cl-Phenyl 103 113 CH₃ - Ethyl CO₂Et p-OCH₃-Phenyl 86 114 CH₃ Ethyl CO₂Et p-Tolyl 89 CH₃ Ethyl CO₂Et p-CF₃-Phenyl 97 116 CH₃ Ethyl CO₂Et i-Propyl 82 117 CH₃ Ethyl CO₂Et Cyclohexyl ÖI 118 EH₂ Ethyl CO₂Et t-Butyl 152 119 CH₃ Ethyl CO₂Et Phenyl 108 CH₃ Ethyl CO₂Et o-Tolyl 106 121 Cl- 13 Ethyl CO₂Et o-OCH₃-Phenyl Öl 122 CH₃ Ethyl CO₂Et 2-Butyl Öl 123 H CH₃ CO₂Et o-Cl-Phenyl 141 124 H CH₃ CO₂Et m-Cl-Phenyl 155 H CH₃ CO₂Et p-Cl-Phenyl 166 126 H CH₃ CO₂Et p-OCH₃-Phenyl 151 127 H CH₃ CO₂Et p-Tolyl 153 39 EP 0202538 B1 40 Bsp.Nr. R' R₂ R₃ R₆ Fp [°C] 128 H CH₃ CO₂Et m-CF₃-Phenyl 156 129 H CH₃ CO₂Et i-Propyl 112 H CH₃ CO₂Et Cyclohexyl 122 131 H CH₃ CO₂Et t-Butyl 140 132 H CH₃ CO₂Et Phenyl 132 133 H CH₃ CO₂Et o-OCH₃-Phenyl 112 134 H CH₃ CO₂Et o-Tolyl 155 H CH₃ CO₂Et 2-Butyl 118 136 H CH₃ CO₂CH₃ COOCH₃ 202 U--CH₃ 137 H n-Pent CO₂Et CH₃ S 81 138 H Ethyl CO₂Et Cyclohexyl 101 139 H Ethyl CO₂Et o-Cl-Phenyl 108 H Ethyl CO₂Et m-CF₃-Phenyl 85 141 H Ethyl CO₂Et o-Tolyl 147 142 H Ethyl CO₂Et o-OCH₃-Phenyl 106 143 H Ethyl CO₂Et m-Cl-Phenyl 103 144 H Ethyl CO₂Et p-Cl-Phenyl 108 H CH₃ CO₂Et CH₃ 98 146 Ethyl CH₃ CO₂-i- Propyl t-Butyl 183 147 Ethyl CH₃ CO₂-i-Propyl i-Butyl 122 148 Ethyl CH₃ CO₂-i-Propyl 1-Propyl 175 149 Ethyl CH₃ CO₂-i- Propyl CH₃ 130 H H CO₂Et o-Cl-Phenyl 137 151 H H CO₂Et p-Cl-Phenyl 171 152 H H CO₂Et m-CF₃-Phenyl 147 153 H H CO₂Et 3,5-Cl₂-Phenyl 189 154 H H CO₂Et

3,4-Cl₂-Phenyl 219 H H CO₂Et p-Tolyl 145 41 EP 0202538 B1 42 Bsp.Nr. R' R₂ R₃ R_s Fp [°C] 156 H H CO₂Et p-OCH₃-Phenyl 148 157 H H CO₂Et p-NO₂-Phenyl 240 158 H H CO₂Et n-Butyl 79 159 H H CO₂Et t-Butyl 176 H H CO₂Et pF-Phenyl 165 161 H H CO₂Et Cyclohexyl 137 162 Ethyl CH₃ CO₂Et CH₂CH₂-S-CH₃ 01 163 H H CO₂Et o-OCH₃-Phenyl 114 164 H i-Propyl CO₂Et o-Cl-Phenyl 112 H i-Propyl CO₂Et m-Cl-Phenyl 88 166 H i-Propyl CO₂Et p-Cl-Phenyl 135 167 H i-Propyl CO₂Et p-OCH₃-Phenyl 106 168 H i-Propyl CO₂Et p-Tolyl 108 169 H i-Propyl CO₂Et m-CF₃-Phenyl 122 H i-Propyl CO₂Et o-Tolyl 144 171 H i-Propyl CO₂Et o-OCH₃-Phenyl 111 172 i-Propyl H CONH₂ CH₃ 195 173 1-Propyl H CONH₂ Phenyl > 250 174 i-Propyl H CONH₂ Cyclohexyl 208 H H CO₂Et 2,4-Dimethylphenyl 176 176 H H CO₂Et o-Tolyl 142 177 H H CO₂Et 3,5-Dimethoxyphenyl 157 178 H H CO₂Et 3,4-Dimethylphenyl 151 179 H H CO₂Et 3,4-Methylendioxyphenyl 162 H H CO₂Et m-Tolyl 137 181 H H CO₂Et 2,6-Dimethylphenyl 109 182 H H CO₂Et 2-OCH₃-4-CH₃-Phenyl 132 183 H H CO₂Et m-OCH₃-Phenyl 143 184 H H CO₂Et 2,5-Dimethoxyphenyl 117 H H CO₂Et 2,3-Dimethylphenyl 176 43 EP 0202538 B1 44 Bsp.Nr. R' R₂ R₃ R₆ Fp [°C] 186 H H CO₂Et 3,5-Dimethylphenyl 177 187 H H CO₂Et 3,4-Dimethoxyphenyl 165 188 H CH₃ COOH i-Propyl 181 189 H CH₃ COOH o-Tolyl 232 H Ethyl CO₂Et CH₃ '112 191 CH₃ H CO₂Et i-Propyl 121 192 CH₃ H CO₂Et s-Butyl 92 193 CH₃ H CO₂Et 2-Butyl 87 194 CH₃ H CO₂Et t-Butyl 137 CH₃ H CO₂Et Cyclopentyl 113 196 CH₃ H CO₂Et Cyclohexyl 163 197 CH₃ H CO₂Et Phenyl 147 198 CH₃ H CO₂Et p-OCH₃-Phenyl 108 199 CH₃ H CO₂Et o-OCH₃-Phenyl 94 H n-Pentyl CO₂Et i-Propyl ÖI 201 H n-Pentyl CO₂Et s-Butyl ÖI 202 H n-Pentyl CO₂Et 2-Butyl ÖI 203 H n-Pentyl CO₂Et t-Butyl 101 204 H n-Pentyl CO₂Et Cyclohexyl 73 205 H n-Pentyl CO₂Et Phenyl ÖI 206 H n-Pentyl CO₂Et Cyclopentyl 74 207 H n-Pentyl CO₂Et p-OCH₃-Phenyl 97 208 H n-Pentyl CO₂Et o-OCH₃-Phenyl ÖI 209 H n-Pentyl CO₂Et A = NHCONCH₃-Phenyl 48 210 H n-Pentyl CO₂Et o-Tolyl 80 211 H n-Pentyl CO₂Et m-Tolyl 65 212 H n-Pentyl CO₂Et p-Tolyl 93 213 H n-Pentyl CO₂Et 2,3-Dimethylphenyl 99 214 H n-Pentyl CO₂Et 2-i-Propylphenyl 73 215 H n-Pentyl CO₂Et 2,4,5-Trimethylphenyl 98 EP 0202538 B1

Weiterhin wurden hergestellt: R' A R₂--L. 1. A = NHCONHR₆

S

Bsp.Nr. R' R₂ R₃ R₆ Fp [°C] 216 CO₂CH₃ H C₂H₅ CH₃ 160 217 CO₂CH₃ H C₂H₅ i-Propyl 166 218 CO₂CH₃ H C₂H₅ n-Butyl 120 Herstellung der Ausgangsprodukte:

Beispiel la

2-Isocyanato-3-carboethoxythiophen Zu 338 ml 20%iger Phosgenlösung in Toluol (0,68 mol) wurde bei -10 °C eine Lösung von 78 g (0,46 mol) 2-Amino-3-carboethoxythiophen in 700 ml Toluol zugetropft. Nach beendetem Zutropfen liess man innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur kommen und erwärmte dann langsam während einer Stunde bis zum Sieden. Die nun dunkelbraune Lösung wurde noch 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, danach das überschüssige Phosgen durch Einleiten eines trockenen Stickstoffs ausgetrieben. Anschliessend wurde das Toluol im Vakuum abdestilliert und mit dem Rückstand an der Ölpumpe destilliert.

Siedepunkt: 95 °C bei 6 Pa Ausbeute: 61,8 g, 69% der Theorie Ausgangssubstanzen: K. Gewald, Chem. Ber. 98, 3571--3577 (1965) K. Gewald, E. Schinke und H. Böttcher, Chem. Ber. 99, 94--100 (1966).

Analog erhielt man die Thiénylisocyanate der Formel III Analog wurden erhalten: Schmp.: 38 °C CH₃ Ib CH₃

II

Ic CLFX S N=C=O C-OC₂H₅ Sdp.: 120 °C (1 Pa) Sdp.: 101 °C (30 Pa) Id Schmp.: 90--93 °C Ie If Ig 47

EP 0202538 B1 Schmp.: 62--63 °C Sdp.: 160 °C (30 Pa) /C-O-CH₂-CH=CH₂ IR: 2200, 1690 cm⁻¹.

S N=C=O 0 ii (CH₃)₃C

II

S'N=C=O im Kugelrohr destilliert C-OC₂H₅ Sdp.: 142--147 °C (5 Pa) N=C=O IR: 2250, 1690 cm⁻¹
Sdp.: 103 °C (30 Pa) IR: 2250, 1690 cm⁻¹ Ih f'C-OC₂H₅ SN=C=O li II Sdp.: 88 °C (20 Pa) C-OC₂H₅
IR: 2250, 1700 N=C=O Schmp.: 45 °C Ij H₃C S Sdp.: 125 °C (90 Pa) IR: 2250, 1710 Ik CH₃(CH₂)₄
Sdp.: 96 °C (15 Pa) IR: 2250, 1710

II

II

C-OC₂H₅ N=C=O H₃C Sdp.: 75 °C (40 Pa) Im 49 EP 0202538 B1 /CO₂Et In Et SN--C=O

Beispiel lia

2-Amino-3-*t*-butyloxycarbonyl-4,5-dimethylthiophen Ansatz: 100 g (0,71 mol) Cyanessigsäure-*tert*-butylester 51,2 g (0,71 mol) Butanon 23,9 g (0,75 mol) Schwefel 71 ml Morpholin ml Ethanol p.A.

Das Keton wurde in Ethanol gelöst, dann wurden Morpholin und Schwefel zugegeben.

Zu der gelben Suspension wurde Cyanessigsäure-*tert*-butylester zugetropft. Anschliessend wurden 3 h auf 60 °C erwärmt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch auf 1 l Wasser gegossen, 750 ml Ether zugefügt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit 200 ml Ether extrahiert.

Sdp.: 105 °C (20 Pa) Die vereinigten Extrakte wurden mit 2x200 ml NaOH (5%ig), 200 ml Wasser, 2x200 ml 5%iger H₂SO₄, 200 ml Wasser und 200 ml NaHCO₃ gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verblieben 133,8 g.

Impfkristalle wurden zum Rohprodukt gegeben, wobei der Kolbeninhalt erstarrte.

Ausbeute: 50 g = 31% der Theorie Fp: 82--85°C Analog erhält man die Aminothiophene der Formel R'
R₃ 1 RASN₂ Bsp.Nr. R' R₂ Physik. Daten R₃ Iib C₂H₅ CH₃ lic H i-Propyl Ild H i-Butyl Ile H n-Pentyl IIf CH₃ C₂H₅ COOC₂H₅ COOC₂H₅ COOC₂H₅ COOC₂H₅ COOC₂H₅ Fp 44°C 101 °C (5 Pascal) 152 °C (50 Pascal) 148 °C (250 Pascal) Bsp.Nr. R' R₂ R₃ Fp [°C] Ilg 0002CH₅ Ilh --(-CH₂-)--3 CN Iii --(-CH₂-)--4 COOCH₃ Ilj --(-CH₂-)--4 CN Ilk --(-CH₂-)--4 CONH₂ III --(-CH₂-)--5 COOC₂H₅ IIm --(-CH₂-)--5 CN IIn --(-CH₂-)--5 CONH₂ 149 112 143 185 105 121 170

CLAIMS (GERMAN)

Patentansprüche

1. Verwendung von Thienylharnstoffen oder -isoharnstoffen der Formel I 5o R₃ R₂/ S'e'", A in welcher A für die Reste Ia und Ib steht R₄ --N --C--NR°R₆ Ia a 0--R₆ --N-- C= N--R₆ Ib R' für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht, R₂ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte

Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht, R' und R2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann, R3 für die Reste CN, COOR7, CONR⁸R9, COR10 steht, 51 EP 0202538 B1 15 III 25 35 40 45 50 2 60 R4 für Wasserstoff oder Alkyl steht, R5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht, R6 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht, R7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht, R9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R10 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, als leistungsfördernde Mittel für Tiere.

2. Thienylisocyanate der Formel III RN /R3 R2SNCO in welcher R1 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht, R2 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht, R' und R2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann, R3 für die Reste COOR7, CONR⁸R9, COR10 steht, R7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Methyl, Cycloalkyl, C2.4-Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht, R9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R10 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht mit Ausnahme von 3-Methoxycarbonylthien-2-yl- isocyanat.

3. Verfahren zur Herstellung der Thienylisocyanate der Formel III gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Thienylamine der Formel V R1 R3 " V R2>-S/NNH in welcher R', R2, R3 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen, mit Phosgen umsetzt.

4. Thienylharnstoffe oder -isoharnstoffe der Formel VI R, -- -- 3 ICH2)n I I VI in welcher n für 3, 4, 5 oder 6 steht, A für die Reste Ia und Ib steht Ra 0 1 li --N --C--NR⁵R6 R a O- 15 --N-- C= N_ R6, Ib R3 für den Fall, dass n für 3, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR7, CONR⁸R9, COR10 steht und für den Fall, dass n für 4 steht, für die Reste COOCH3, .000(C2.-Alkenyl), CONR⁸R9, COR10 steht, R4 für Wasserstoff oder Alkyl steht, R5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R6 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht, R9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R10 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht.

5. Verfahren zur Herstellung der Thienylharnstoffe oder - isoharnstoffe der Formel VI R3 (CH2)n, VI \SA in welcher n für 3, 4 oder 6 steht, A für die Reste Ia und Ib steht R4 O --N--C--NR⁵R6 Ia r 01 --R5 --N-- C= N--R6 R3 für den Fall, dass n für 4, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR7, CONR⁸R9, COR10 steht und für den Fall, dass n für 4 steht, für die Reste COOCH3, COO(C2_4-Alkenyl), CONR⁸R9, COR10 steht, Ib 53 EP R4 für Wasserstoff oder Alkyl steht, R5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht, R6 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht, R7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht, R9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R10 für

gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, dadurch gekennzeichnet, a) dass man für den Fall, dass A für den Rest Ia steht und R5 für Wasserstoff steht, Thienylamine der Formel VI /R3 (CH₂)_n I VI /NN-HR4 in welcher n, R3 und R4 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Isocyanaten der Formel VIII OCN -- R6 VIII in welcher R6 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt, oder b) dass man für den Fall, dass A für den Rest Ia steht und R4 für Wasserstoff steht, Thienylisocyanate der Formel IX 0202538 B1 54 in welcher n, R3 und R4 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Imidokohlensäureesterhalogeniden der Formel X Hal--C= N--R6 \O--R5 in welcher R5 und R6 die oben angegebene Bedeutung haben und Hal für Halogen steht, umsetzt.

6. Mittel zur Leistungsförderung von Tieren, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Thienylharnstoffen oder -isoharnstoffen der Formel I gemäß Anspruch 1.

7. Tierfutter, Trinkwasser für Tiere, Zusätze für Tierfutter und Trinkwasser für Tiere, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Thienylharnstoffen oder -isoharnstoffen der Formel I gemäß Anspruch 1.

8. Verwendung von Thienylharnstoffen oder -isoharnstoffen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Leistungsförderung von Tieren.

9. Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Leistungsförderung von Tieren, dadurch gekennzeichnet, dass man Thienylharnstoffe oder -isoharnstoffe der Formel I gemäß Anspruch 1 mit Streck- und/oder Verdünnungsmitteln vermischt.

10. Verfahren zur Herstellung von Tierfutter, Trinkwasser für Tiere oder Zusätze für Tierfutter und Trinkwasser für Tiere, dadurch gekennzeichnet, dass man Thienylharnstoffe oder -isoharnstoffe der Formel I gemäß Anspruch 1 mit Futtermitteln oder Trinkwasser und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen vermischt.

X ro 20 25

(CH₂)_n I IX \S"NCO 1. Use of thienylureas or -isoureas of the formula I

CLAIMS (ENGLISH)

Claims

in welcher 45 A n und R3 die oben angegebene Bedeutung, /R3 haben, mit Amininen der Formel IV R't RZ7S/N.

in which H--NR5R6, IV A represents Ia and Ib the radicals in welcher R4 0 I II R5 und R6 die oben angegebene Bedeutung 55 --N--C-- NR5R6 Ia haben, umsetzt, oder 14 0--R5 c) dass man für den Fall, dass A für den Rest Ib steht, Thienylamine der Formel VII --N-- C= N--R6 Ib / R3 (CH₂)_n I VII ----NS", N HR4 R' represents hydrogen, halogen, nitro, CN, alkoxy, alkylthio, halogenoalkoxy, halogenalkylthio, alkoxyalkyl or optionally substituted radicals from the group comprising alkyl, acyl, aroyl and aryl, EP 0202538 B1 56 15 20 25 30 35 40 45 50 55 R2 represents hydrogen, halogen, nitro, CN, alkoxy, alkylthio, halogenoalkoxy, halogenoalkylthio, alkoxyalkyl or optionally substituted radicals from the group comprising acyl, aroyl, alkyl and aryl, or R1 and R2, together with the adjacent C atoms, represent an optionally substituted saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, which can optionally carry a carbonyl function, R3 represents the radicals CN, COOR7, COONR8R9 or COR10, R4 represents hydrogen or alkyl, R5 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, optionally substituted aryl or heteroaryl, R8 represents hydrogen, optionally substituted alkyl,

cycloalkyl, alkenyl, optionally substituted aryl or heteroaryl, R7 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl or optionally substituted aryl, R8 represents hydrogen, alkyl or cycloalkyl, R9 represents hydrogen, optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl and R10 represents optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl, as growth-promoting agents for animals 2. Thienyl isocyanates of the formula III R' R3 i

I III

R2^{SNCO} in which R1 represents hydrogen, halogen, nitro, CN, alkoxy, alkylthio, halogenoalkoxy, halogenoalkylthio, alkoxyalkyl or optionally substituted radicals from the group comprising alkyl, acyl, aroyl and aryl, R2 represents hydrogen, halogen, nitro, CN, alkoxy, alkylthio, halogenoalkoxy, halogenoalkylthio, alkoxyalkyl or optionally substituted radicals from the group comprising acyl, aroyl, alkyl and aryl, or R1 and R2, together with the adjacent C atoms, represent an optionally substituted saturated or unsaturated carbocyclic ring, which can optionally carry a carbonyl function, R3 represents the radicals COOR7, CONR8R9 or COR10, R7 represents hydrogen, optionally substituted methyl, cycloalkyl, C2_4-alkenyl or optionally substituted aryl, R8 represents hydrogen, alkyl or cycloalkyl, R9 represents hydrogen, optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl and R10 represents optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl, with the exception of 3-methoxycarbonylthien-2-yl-isocyanate.

3. Process for the preparation of the thienyl isocyanates of the formula III according to claim 2, characterised in that thienylamines of the formula V R' R3 I V R2S"NH2 in which R1, R2 and R3 have the meaning stated in claim 2, are reacted with phosgene.

4. Thienylureas or -isoureas of the formula VI (CH2)ⁿ I VI in which n represents 3, 4, 5 or 6, A represents the radicals Ia and Ib R4 0 --N--C--NR5R6 Ia- 4 O--R5 --N-- C= N--R6, Ib R3, in the case where n represents 3, 5 or 6, represents the radicals CN, COOR7, CONR8R9 or CORi°, or, in the case where n represents 4, represents the radicals COOCH3, COO(C2_4-alkenyl), CONR8R9 or COR10, R4 represents hydrogen or alkyl, R5 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl or optionally substituted aryl, R6 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl or optionally substituted aryl, R7 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl or optionally substituted aryl, R8 represents hydrogen, alkyl or cycloalkyl, R9 represents hydrogen, optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl and Ri° represents optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl.

5. Process for the preparation of the thienylureas or -isoureas of the formula VI --L1R3 (CH2)ⁿ VI in which n represents 3, 4, 5 or 6, A represents the radicals Ia and Ib R4 0

I II

--N--C--NR5R6 Ia R4 0--R5 --N-- C= N--R6, Ib 57 EP 0202538 R3, in the case where n represents 4, 5, or 6, represents the radicals CN, COOR7, CONR8R9 or CORi°, or, in the case where n represents 4, represents the radicals COOCH3, COO(C2_4-alkenyl), CONR8R9 or COR10, R4 represents hydrogen or alkyl, R5 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, optionally substituted aryl or heteroaryl, R6 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, optionally substituted aryl or heteroaryl, R7 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl or optionally substituted aryl, R8 represents hydrogen, alkyl or cycloalkyl, R9 represents hydrogen, optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl and R10 represents optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl, characterised in that a) in the case where A represents the radical Ia and R5 represents hydrogen, thienylamines of the formula VII R3 (CH2)ⁿ - VII NSNN-HR4 in which n, R3

and R4 have the abovementioned meaning, are reacted with isocyanates of the formula VIII OCN -- R6 VIII Q1 58 of the formula X Hal--C=N--R6 \ X O--R5 in which R5 and R6 have the abovementioned meaning and Hal represents halogen.

6. Agents for promoting growth in animals, containing thienylureas or -isoureas of the formula I according to claim 1.

7. Animal feed, drinking water for animals, additives for animal feed and drinking water for animals, containing thienylureas or -isoureas of the formula 1 according to claim 1.

8. Use of thienylureas or -isoureas of the formula 1, according to claim 1 for growth promotion in animals.

9. Process for the preparation of agents for promoting growth in animals, characterised in that thienylureas or -isoureas of the formula I according to claim 1 are mixed with extenders and/or diluents.

10. Process for the preparation of animals feed, drinking water for animals or additives for animal feed and drinking water for animals, characterised in that thienylureas or -isoureas of the formula I according to claim 1 are mixed with feedstuffs or drinking water and, if appropriate, further auxiliaries.

CLAIMS (FRENCH)

Revendications

10 15 20 25 30 55 60 65 in which R6 has the abovementioned meaning, or - b) in the case where A represents the radical Ia and R4 represents hydrogen, thienyl isocyanates of the formula IX /R3 (CH2)n1 1 IX \S"NCO in which n and R3 have the abovementioned meaning, are reacted with amines of the formula IV H--NR5R6 - 1V in which R5 and R6 have the abovementioned meaning, or c) in the case where A represents the radical Ib, thienylamines of the formula VII R3 (CH2) n 1 VII NS /NN HR4 in which n, R3 and R4 have the abovementioned meaning, are reacted with imidocarbonic acid ester-halides 1. Utilisation de thiényl-urées ou de thiénylisourées de formule I Rt r,-Rs R2S/N A dans laquelle A représente les radicaux Ia et Ib --N--C--NR5R6 la Î4 O-R5 --N-- C= N--R6.lb R1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe CN, un groupe alcoxy, un groupe alkylthio, un groupe halogénalcoxy, un groupe halogénalkylthio, un groupe alcoxyalkyle, ainsi que des radicaux éventuellement substitués choisis parmi le groupe comprenant un groupe alkyle, un groupe acyle, un groupe aroyle, un groupe aryle, R2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe CN, un groupe alcoxy, un groupe alkylthio, un groupe halogénalcoxy, un groupe halogénalkylthio, un groupe alcoxyalkyle, des radicaux éventuellement substitués choisis parmi le groupe comprenant un groupe acyle, un groupe aroyle, un groupe alkyle ou un groupe aryle, 59 EP 0202538 B1 R1 et R2, ensemble avec les atomes de carbone adjacents, représentent un noyau hétérocyclique ou carbocyclique saturé ou insaturé et éventuellement substitué pouvant éventuellement comporter une fonction carbonyle, R3 représente les radicaux CN, COOR7, CONR8R9, COR10, R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R5 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcényle, un groupe cycloalkyle, un groupe alkyle éventuellement substitué, un groupe hétéroaryle ou un groupe aryle éventuellement substitué, R6 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcényle, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle éventuellement substitué, un groupe hétéroaryle ou un groupe aryle éventuellement substitué, R7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcényle, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle éventuellement substitué, ou un groupe aryle éventuellement substitué, R8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe cycloalkyle, R9 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle éventuellement substitué, ou un groupe aryle éventuellement

substitué, R1 représente un groupe alkyle éventuellement substitué, ou un groupe aryle éventuellement substitué, comme agents favorisant le rendement chez les animaux.

2. Thiénylisocyanates de formule III R 4 /-R3 (III R2\NCO dans laquelle R1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe CN, un groupe alcoxy, un groupe alkylthio, un groupe halogénalcoxy, un groupe halogénalkylthio, un groupe alcoxyalkyle, ou des radicaux éventuellement substitués choisis parmi le groupe comprenant un groupe alkyle, un groupe acyle, un groupe aroyle ou un groupe aryle, R représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe CN, un groupe alcoxy, un groupe alkylthio, un groupe halogénalcoxy, un groupe halogénalkylthio, un groupe alcoxyalkyle, ou des radicaux éventuellement substitués choisis parmi le groupe comprenant un groupe acyle, un groupe aroyle, un groupe alkyle ou un groupe aryle, R1 et R2, ensemble avec les atomes de carbone adjacents, représentent un noyau carbocyclique saturé ou insaturé éventuellement substitué pouvant éventuellement comporter une fonction carbonyle, R3 représente les radicaux COOR7, CONR8R9, COR10, R7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcényle en C2-C4, un groupe cycloalkyle, 65

V

ou un groupe méthyle éventuellement substitué, ou encore un groupe aryle éventuellement substitué, R8 représente un atome d'hydrogène, un 5 groupe alkyle ou un groupe cycloalkyle, R9 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle éventuellement substitué, ou un groupe aryle éventuellement substitué, R10 représente un groupe alkyle éventuellement substitué, ou un groupe aryle éventuellement substitué, à l'exception du 3-méthoxycarbonylthiën-2-yl-isocyanate.

3. Procédé de préparation de thiénylisocyanates de formule III selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on fait réagir des thiénylaminés de formule V 15 R1 R3 R2 \SNH2 dans laquelle R', R2 et R3 ont les significations indiquées dans la revendication 2, avec du phosgène.

4. Thiénylurées ou thiénylisourées de formule VI -IR3 (CH2)n 1 1 VI dans laquelle n représente 3, 4, 5 ou 6, A représente les radicaux la et lb R4

O

--NC--NR5R6 la R4 0--R5 1 1.

--N-- C= N--R6 lb R3 représente, dans le cas où n est égal à 3, 5 ou 6, les radicaux CN, COOR7, CONR8R9, COR10 et, dans le cas où n est égal à 4, il représente les radicaux COOCH3, COO(alcényle en Cz- C4), CONR8R9, COR10, R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R5 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcényle, un groupe cycloalkyle, ou un groupe alkyle éventuellement substitué, ou encore un groupe aryle éventuellement substitué, R6 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcényle, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle éventuellement substitué, ou encore un groupe aryle éventuellement substitué, R7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcényle, un groupe cycloalkyle, ou un groupe alkyle éventuellement substitué, ou encore un groupe aryle éventuellement substitué, 61 ER 0202538 B1 Ra représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe cycloalkyle, R9 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle éventuellement substitué, ou un groupe aryle éventuellement substitué, 5 R10 représente un groupe alkyle éventuellement substitué, ou un groupe aryle éventuellement substitué.

5. Procédé de préparation de thiénylurées ou de thiénylisourées de formule VI _ - R3 (CH2)n 1 dans laquelle n représente 3, 4 ou 6, A représente les radicaux la et lb R4 O --N --C--NR5R6 R 4 Oi - -R5 --

N-- C= N--R6 R3 représente, dans le cas où n est égal à 4, 5 ou 6, les radicaux CN, COOR7, CONR6R, COR70 et, dans le cas où n est égal à 4, il représente les 30 radicaux COOCH3, COO(alcényle en C2-C4), CONRSR9, COR10, R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R5 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcényle, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle éventuellement substitué, ou en-core un groupe hétéroaryle ou un groupe aryle éventuellement substitué, R6 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcényle, un groupe cycloalkyle, un groupe alkyle éventuellement substitué, un groupe hétéroaryle ou un groupe aryle éventuellement substitué, R7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcényle, un groupe cycloalkyle, ou un groupe alkyle éventuellement substitué, ou en-core un groupe aryle éventuellement substitué, Ra représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe cycloalkyle, R9 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle éventuellement substitué, ou un groupe aryle éventuellement substitué, R1 représente un groupe alkyle éventuellement substitué ou un groupe aryle éventuellement substitué, caractérisé en ce que, a) dans le cas où A représente le radical Ia et R6 représente un atome d'hydrogène, on fait réagir des thiénylamine de formule VI R3 (CH2)n { 1 VII /NN-HR4 dans laquelle n, R3 et R4 ont les significations indiquées ci-dessus, avec des isocyanates de formule VIII OCN -- R6 VIII dans laquelle R6 a la signification indiquée ci-dessus, ou b) dans le cas où A représente le radical Ia et R4 représente un atome d'hydrogène, on fait réagir des thiénylisocyanates de formule IX R3 (CH2)n (I IX ---\S NCO dans laquelle n et R3 ont les significations indiquées ci-dessus, avec des amines de formule IV H--NR5R6 ' IV dans laquelle R5 et R6 ont les significations indiquées ci-dessus, ou c) dans le cas où A représente le radical Ib, on fait réagir des thiénylamine de formule VII R3 (CH2)n ^NHR4 dans laquelle n, R3 et R4 ont les significations indiquées ci-dessus, avec des halogénures d'esters d'acides imidocarboniques de formule X Hal--C= N--R6 \O-- R5 dans laquelle R5 et R6 ont les significations indiquées ci-dessus, et Hal représente un atome d'halogène.

6. Agents en vue de favoriser le rendement des animaux, caractérisés en ce qu'ils contiennent des thiénylurées ou des thiénylisourées de formule I selon la revendication 1.

7. Aliments et eau de boisson pour animaux, additifs pour aliments et eau de boisson pour les animaux, caractérisés en ce qu'ils contiennent des thiénylurées ou des thiénylisourées de formule I selon la revendication 1.

8. Utilisation de thiénylurées ou de thiénylisourées de formule I selon la revendication 1, en vue de favoriser le rendement des animaux.

9. Procédé de préparation d'agents en vue de favoriser le rendement des animaux, caractérisé en ce qu'on mélange des thiénylurées ou des thiénylisourées de formule I selon la revendication 1b

VI

15 20 25 40 45 50 55 60 65

VII

X

63 EP 0202538 81 tion 1 avec des agents délayants et/ou des di- animaux, caractérisé en ce qu'on mélange des thiénylurées ou des thiénylisourées de formule I 10. Procédé de préparation d'aliments pour animaux ou d'additifs pour les aliments et l'eau de boisson pour animaux ou d'additifs pour les aliments et l'eau de boisson pour 5 tances auxiliaires.

* * * * *